



TITLE:

Local inflammation exacerbates cutaneous manifestations in a murine autoimmune pemphigus model( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Ono, Sachiko

---

CITATION:

Ono, Sachiko. Local inflammation exacerbates cutaneous manifestations in a murine autoimmune pemphigus model. 京都大学, 2017, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2017-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20282>

RIGHT:

許諾条件により本文は2018-03-22に公開; 以下参照  
(<https://www.elsevier.com/journals/the-journal-of-allergy-and-clinical-immunology/0091-6749/open-access-options>)

京都大学	博士（医学）	氏 名	小 野 さ ち 子
論文題目	Local inflammation exacerbates cutaneous manifestations in a murine autoimmune pemphigus model (局所の炎症は天疱瘡モデルマウスにおける皮疹を増悪させる)		
(論文内容の要旨)			
<p>自己免疫性水疱症は、原因不明の後天性自己抗体関連皮膚疾患であり、表皮や表皮・真皮境界部の構成蛋白に対する自己抗体によって生じる。これらの自己抗体は、リンパ臓器において産生され、血中を循環し、皮膚へ沈着する。実際に、自己免疫性水疱症の1つである天疱瘡において、表皮角化細胞同士の接着分子であるデスマグレイン 1 あるいは 3 に対する自己抗体が血中や皮膚で検出される。このように、抗体が皮膚へ分布するためには、血管壁バリアを通過する必要があるが、血中から組織への抗体移行メカニズムは多くが未解明である。</p> <p>定常状態の血管壁は、血中アルブミン（分子量約 70KDa）の組織移行を物理的に制限しているため、アルブミンの約 2 倍の分子量を持つ抗体（＝免疫グロブリン IgG、分子量約 150kDa）は容易には血管壁バリアを通過できないと予測される。一方で、血管壁は組織炎症状態に応じてその透過性を増大させることが知られる。自己免疫水疱症では、先行する皮膚炎症がなくとも水疱が生じるが、日光露光部や外傷部に限局して皮疹が誘発されたとする報告もあり、定常状態における血管外から皮膚組織への抗体移行メカニズムの存在のみならず、炎症に際しての組織への抗体移行量の増加を強く示唆する。一般的に自己抗体の組織への移行量、しいては組織抗原への沈着量は、病態の重症度と直結するため、定常状態と炎症下での生体内での抗体分布の変化の理解は、病態の制御の観点からも肝要であると考えられた。</p> <p>これを検討する為に、まず、血中から皮膚への抗体移行を生体内で定量的かつ高感度に評価する実験系を確立した。マウスに抗デスマグレイン 3 抗体を静注後、耳介皮膚より、表皮角化細胞サブセット（E-cadherin<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>）を分離し、IgG 沈着の程度を FACS にて平均蛍光強度を用いて算出した。この際、病原性のない抗体（AK18）を用いる事で、二次的な炎症の影響を排除した。まず、定常状態及び炎症時（PMA（phorbol myristate acetate）により炎症惹起）での抗体の皮膚沈着を比較したところ、定常状態で抗体沈着は微量から生じ、血中濃度に比例して漸増するが、炎症下ではその量が著増することが明らかとなった。この変化は、PMA の塗布のみならず、テープストリッピングによる擦過性皮膚炎、ハプテン塗布による刺激性皮膚炎、紫外線照射による皮膚炎によっても生じ、炎症の程度（耳介厚）と関連した。すなわち、少量の血中抗体濃度であっても抗体は定常状態から組織に分布すること、また何らかの皮膚炎症の程度に応じてより多くの抗体が組織に沈着する事が示された。</p> <p>次に、病原性抗デスマグレイン 3 抗体（AK23）を用いて病態との関連を検討した。マウスにおいて AK23 の静注は高用量でのみ全身の脱毛を誘導する。脱毛が生じない低容量の AK23 をマウスに静注後、背部皮膚へ PMA の塗布を行なったところ、PMA を塗布した部位に限局性に脱毛が生じ、局所の炎症が天疱瘡モデルマウスの皮疹の発症を促進する事が明らかとなった。</p> <p>これらの結果から、組織炎症がある場合には、自己抗体の組織移行量と沈着</p>			

<p>量が増加することで、自己抗体関連疾患の症状悪化につながる可能性が示唆された。</p> <p>（論文審査の結果の要旨）</p> <p>本研究は、自己免疫性水疱症のひとつである天疱瘡のモデルマウスを用いて、皮膚局所の炎症に伴う血管透過性の亢進により、血中から組織中への自己抗体の移行および表皮への沈着量が増加すること、またそれにより皮疹発症が誘導されることを明らかにした。まず、病原性抗マウスデスマグレイン 3 抗体を用いて、マウスにおける脱毛(皮疹)発症を評価した。つぎに、非病原性抗マウスデスマグレイン 3 抗体を用いて、マウスの表皮への自己抗体沈着量を定量的に評価した。これらの手法により、表皮への自己抗体沈着量は、皮疹発症と関連し、①血中抗体量依存性に増加すること、②皮膚に炎症が存在すると著明に増加すること、③様々な種類の炎症で増加すること、また、④炎症の程度に比例して増加すること、を明らかにした。さらに、血管透過性を一過性に亢進させる処置（ヒスタミンプリック）をマウスの耳介皮膚で行うことで、自己抗体の表皮沈着量が増加し、蛍光抗体直接法の感度が改善することを明らかとした。これは、皮膚生検前にヒスタミンプリックを行うことで、天疱瘡患者における蛍光抗体直接法の感度を高め、診療に有益である可能性を示した。</p> <p>以上の研究は、炎症局所における抗体分布の基礎的な知見を提供し、天疱瘡を含む自己免疫性水疱症の病態の理解に有用であり、臨床に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 29 年 2 月 27 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日以降			